

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg doravirine, 300 mg lamivudine en 300 mg tenofoviridisoproxilfumaraat overeenkomend met 245 mg tenofoviridisoproxil.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 8,6 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, ovale tablet van 21,59 mm bij 11,30 mm met aan één kant het bedrijfslogo en '776' ingeslagen en aan de andere kant glad.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Delstrigo is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen die met hiv-1 besmet zijn zonder aanwijzingen uit het verleden of heden voor resistentie tegen de NNRTI-klasse, lamivudine of tenofovir (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door een arts die ervaren is in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

De aanbevolen dosering Delstrigo is één 100/300/245 mg tablet eenmaal daags, oraal in te nemen, met of zonder voedsel.

Dosisaanpassing

Als Delstrigo gelijktijdig wordt toegediend met rifabutine, moet de doravirine-dosis worden verhoogd naar 100 mg tweemaal daags. Dit wordt bereikt door het toevoegen van één tablet van 100 mg doravirine (als monotherapie), die met een tussenpoos van ongeveer 12 uur na de dosis Delstrigo moet worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Het gelijktijdig toedienen van doravirine met andere matige CYP3A-inductoren is niet geëvalueerd, maar verlaagde doravirine-concentraties worden verwacht. Indien het gelijktijdig toedienen met

andere matige CYP3A-inductoren (bv. dabrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcilline, modafinil, telotristat-ethyl) niet kan worden vermeden, moet één tablet doravirine van 100 mg dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis van Delstrigo, worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Gemiste dosis

Indien de patiënt een dosis Delstrigo mist binnen de 12 uur dat het middel normaal gesproken moet worden ingenomen, dan dient de patiënt Delstrigo zo spoedig mogelijk in te nemen en het normale doseringsschema te hervatten. Indien een patiënt een dosis van Delstrigo met meer dan 12 uur mist, dan dient de patiënt de gemiste dosis niet in te nemen en de eerstvolgende dosis op de normale geplande tijd in te nemen. De patiënt dient geen 2 doses tegelijkertijd in te nemen.

Speciale populaties

Ouderen

Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van doravirine, lamivudine en tenofoviridisoproxil bij patiënten die 65 jaar en ouder zijn. Er is geen aanwijzing dat oudere patiënten een andere dosering nodig hebben dan jongere volwassen patiënten (zie rubriek 5.2). Aanbevolen wordt extra voorzichtigheid te betrachten met deze leeftijdsgroep vanwege leeftijdsgebonden veranderingen, zoals een vermindering van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van Delstrigo nodig bij volwassenen met een geschatte creatinineklaring (CrCl) ≥ 50 ml/min.

Delstrigo dient niet gestart te worden bij patiënten met een geschatte CrCl < 50 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Delstrigo dient gestaakt te worden indien de geschatte CrCl tot onder de 50 ml per minuut daalt (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis moet het doseringsinterval van lamivudine en tenofoviridisoproxil worden aangepast, hetgeen niet met de combinatietablet gerealiseerd kan worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing van doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil nodig bij patiënten met een lichte (Child-Pugh klasse A) of matige (Child-Pugh klasse B) leverfunctiestoornis. Doravirine is niet bestudeerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C). Het is niet bekend of de blootstelling aan doravirine toeneemt bij patiënten met een ernstig leverfunctiestoornis. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Delstrigo zijn niet vastgesteld bij patiënten die jonger dan 18 jaar zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Delstrigo moet oraal worden ingenomen, eenmaal daags, met of zonder voedsel en de tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die krachtige enzyminductoren van cytochroom P450 (CYP)3A zijn, is gecontra-indiceerd aangezien naar verwachting sterke dalingen in plasmaconcentraties van doravirine zullen optreden die de effectiviteit van Delstrigo kunnen verminderen (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Deze geneesmiddelen omvatten onder meer het volgende:

- carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne

- rifampicine, rifapentine
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)
- mitotaan
- enzalutamide
- lumacaftor

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico op seksuele overdracht van hiv-1 substantieel vermindert, kan een restrisico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

NNRTI-substituties en gebruik van doravirine

Doravirine is niet geëvalueerd bij patiënten met eerder virologisch falen op enige andere antiretrovirale behandeling. NNRTI-geassocieerde mutaties die tijdens de screening werden aangetroffen, maakten deel uit van uitsluitingscriteria in de fase 2b/3-onderzoeken. Er is geen breekpunt vastgesteld voor een reductie in gevoeligheid, wegens de verscheidene NNRTI-substituties, die in verband staan met een reductie van de klinische werkzaamheid (zie rubriek 5.1). Er is niet voldoende klinisch bewijs om het gebruik van doravirine te rechtvaardigen bij patiënten die geïnfecteerd zijn met hiv-1 met bewijs van resistentie tegen de NNRTI-klasse.

Ernstige acute exacerbatie van hepatitis B bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met hiv-1 en HBV

Alle patiënten met hiv-1 moeten getest worden op de aanwezigheid van het hepatitis B-virus (HBV) voor het starten van antiretrovirale therapie.

Ernstige acute exacerbaties van hepatitis B (bv. leverdecompensatie en leverfalen) zijn gemeld bij patiënten die met zowel hiv-1 als HBV geïnfecteerd zijn en gestopt zijn met lamivudine of tenofoviridisoproxil, twee van de bestanddelen van Delstrigo. Patiënten die zowel met hiv-1 als HBV geïnfecteerd zijn, dienen nauwlettend gemonitord worden met zowel klinische als laboratorium follow-up gedurende ten minste enkele maanden na het beëindigen van de behandeling met Delstrigo. In voorkomend geval kan het starten van antihepatitis B-behandeling gerechtvaardigd zijn, in het bijzonder bij patiënten met een leveraandoening in een gevorderd stadium of cirrose, aangezien exacerbatie van hepatitis na de behandeling tot leverdecompensatie en leverfalen kan leiden.

Nieuw ontstaan van of verergering van een nierfunctiestoornis

Verminderde nierfunctie, waaronder gevallen van acuut nierfalen en het syndroom van Fanconi (schade aan de niertubuli met ernstige hypofosfatemie) is gemeld bij gebruik van tenofoviridisoproxil, een bestanddeel van Delstrigo.

Delstrigo dient te worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen (bv. hooggedoseerde of meervoudige niet-steroïde ontstekingsremmers [NSAID's] (zie rubriek 4.5). Gevallen van acuut nierfalen na het starten van hooggedoseerde of meervoudige NSAID's zijn gemeld bij met hiv geïnfecteerde patiënten met risicofactoren voor nierdisfunctie, en die op tenofoviridisoproxil stabiel leken. Sommige patiënten moesten in het ziekenhuis worden opgenomen en niervervangende therapie ondergaan. Alternatieven voor NSAID's dienen, indien nodig, in overweging te worden genomen bij patiënten met een risico op nierdisfunctie.

Aanhoudende of steeds erger wordende pijn in de botten, pijn in de ledematen, fracturen en/of spierpijn of -zwakte kunnen verschijnselen zijn van proximale niertubulopathie en zijn grond voor evaluatie van de nierfunctie bij risicopatiënten.

Het wordt aanbevolen om bij alle patiënten de geschatte CrCl te beoordelen voordat de behandeling gestart wordt en wanneer klinisch aangewezen tijdens de behandeling met Delstrigo. Bij patiënten met een risico op nierdisfunctie, inclusief patiënten met niervoervallen onder behandeling met adefovirdipivoxil, wordt aanbevolen om de geschatte CrCl, serumfosfor, glucose en eiwit in de urine te bepalen voordat er met Delstrigo gestart wordt. Frequentere controle van de nierfunctie dient op geleide van de medische toestand van de patiënt te worden uitgevoerd tijdens de behandeling met Delstrigo.

Lamivudine en tenofoviridisoproxil worden voornamelijk door de nieren uitgescheiden. Men dient met Delstrigo te stoppen indien de geschatte CrCl onder de 50 ml per minuut daalt, aangezien een aanpassing van het doseringsinterval voor lamivudine en tenofoviridisoproxil niet bereikt kan worden met de vaste doses in de combinatietablet (zie rubriek 4.2).

Botverlies en mineralisatiedefecten

Botmineraaldichtheid

In klinische onderzoeken bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen werd tenofoviridisoproxil geassocieerd met enigszins grotere afnames in botmineraaldichtheid ('BMD', *bone mineral density*) en toenames in biochemische markers voor botmetabolisme, hetgeen wijst op een toegenomen botturnover in vergelijking met referentiemiddelen. De parathyroïd hormoonspiegels in het serum en 1,25-vitamine D-waarden waren ook hoger bij proefpersonen die tenofoviridisoproxil ontvingen. In andere onderzoeken (prospectief en transversaal) werden de sterkste dalingen in BMD waargenomen bij patiënten die behandeld werden met tenofoviridisoproxil als onderdeel van een behandeling met een gebooste proteaseremmer.

Botafwijkingen (soms bijdragend aan fracturen) kunnen in verband worden gebracht met proximale niertubulopathie.

De effecten van met tenofoviridisoproxil geassocieerde veranderingen in BMD en biochemische markers op de botgezondheid op lange termijn en het risico op toekomstige fracturen zijn onbekend. Beoordeling van BMD dient in overweging te worden genomen voor met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van pathologische fracturen of andere risicofactoren voor osteoporose of botverlies. Alhoewel het effect van aanvulling van calcium en vitamine D niet werd onderzocht, kan een dergelijke aanvulling voor alle patiënten bevorderlijk zijn. Indien men botafwijkingen vermoedt, moet het juiste advies verkregen worden.

Mineralisatiedefecten

Gevalen van osteomalacie geassocieerd met proximale niertubulopathie, zich manifesterend als botpijn of pijn in de ledematen en die kunnen bijdragen aan fracturen, zijn gemeld in samenhang met het gebruik van tenofoviridisoproxil. Gewrichtspijn en spierpijn of spierzwakte zijn ook gemeld in gevallen van proximale niertubulopathie. Hypofosfatemie en osteomalacie secundair aan proximale niertubulopathie dienen overwogen te worden bij patiënten met een risico op nierdisfunctie die aanhoudende of verergerende bot- of spiersymptomen vertonen, terwijl zij producten ontvangen die tenofoviridisoproxil bevatten (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met andere antivirale middelen

Doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil dient niet gelijktijdig te worden toegediend met andere geneesmiddelen die lamivudine bevatten, of met geneesmiddelen die tenofoviridisoproxil bevatten, of tenofoviralfenamide, of met adefovirdipivoxil (zie rubriek 4.5).

Doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil dient niet toegediend te worden met doravirine, tenzij dit nodig is vanwege een dosis aanpassing (bv. met rifabutine) (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Gebruik met CYP3A-inductoren

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van doravirine in combinatie met geneesmiddelen die de blootstelling aan doravirine kunnen verminderen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Immuunreactiveringssyndroom

Immuunreactiveringssyndroom is gemeld bij patiënten die behandeld werden met antiretrovirale combinatietherapie. Tijdens de beginfase van antiretrovirale combinatietherapie kunnen patiënten bij wie het immuunsysteem reageert een inflammatoire reactie op indolente of residuele opportunistische infecties ontwikkelen (waaronder *Mycobacterium avium* infectie, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonie [PCP], of tuberculose), waardoor verdere evaluatie en behandeling nodig kan zijn.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves, polymyositis, en het Guillain-Barré-syndroom) is ook gemeld dat ze in een setting van immuunreactivering optreden; de tijd tot het ontstaan van de ziekte is echter variabel en ze kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Lactose

Delstrigo bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Delstrigo is een complete kuur voor de behandeling van hiv-1-infectie; Delstrigo dient daarom niet met andere antiretrovirale geneesmiddelen te worden toegediend. Informatie over mogelijke geneesmiddeleninteracties met andere antiretrovirale geneesmiddelen wordt niet verstrekt. Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Delstrigo bevat doravirine, lamivudine en tenofoviridisoproxil. Daarom is iedere interactie die voor elk bestanddeel afzonderlijk vastgesteld wordt, van toepassing op Delstrigo en opgenomen in tabel 1.

Effecten van andere geneesmiddelen op doravirine, lamivudine en tenofoviridisoproxil

Doravirine

Doravirine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A, en geneesmiddelen die CYP3A induceren of remmen, beïnvloeden naar verwachting de klaring van doravirine (zie rubriek 5.2). Doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil dient niet gelijktijdig te worden toegediend met geneesmiddelen die krachtige CYP3A-enzyminductoren zijn, aangezien naar verwachting sterke dalingen in plasmaconcentraties van doravirine zullen optreden, die de effectiviteit van doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil kunnen verminderen (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Het gelijktijdig toedienen met de matige CYP3A-inductor rifabutine verlaagde de doravirineconcentraties (zie tabel 1). Wanneer Delstrigo gelijktijdig met rifabutine wordt toegediend, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil, een dosis doravirine 100 mg gegeven worden (zie rubriek 4.2).

Het gelijktijdig toedienen van doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil met andere matige CYP3A-inductoren is niet geëvalueerd maar verlaagde doravirineconcentraties worden verwacht. Indien het gelijktijdig toedienen met andere matige CYP3A-inductoren (bv. debrafenib, lesinurad, bosentan, thioridazine, nafcilline, modafinil, telotristat-ethyl) niet vermeden kan worden, dient dagelijks, ongeveer 12 uur na het toedienen van de dosis doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil, een dosis van 100 mg doravirine gegeven te worden (zie rubriek 4.2).

Het gelijktijdig toedienen van doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil en geneesmiddelen die CYP3A-remmers zijn kan tot verhoogde plasmaconcentraties van doravirine leiden. Er is echter geen dosisaanpassing nodig wanneer doravirine gelijktijdig met CYP3A-remmers wordt toegediend.

Lamivudine

Omdat lamivudine voornamelijk door de nieren uitgescheiden wordt door middel van een combinatie van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie (zie rubriek 5.2), kan gelijktijdige toediening van doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen, of die concurreren voor actieve tubulaire secretie, de serumconcentraties van lamivudine verhogen.

Tenofoviridisoproxil

Omdat tenofovir voornamelijk door de nieren uitgescheiden wordt door middel van een combinatie van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie (zie rubriek 5.2), kan gelijktijdige toediening van doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of die concurreren voor actieve tubulaire secretie via OAT1, OAT3 of MRP4, de serumconcentraties van tenofovir verhogen.

Vanwege het bestanddeel tenofoviridisoproxil in doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil dient gelijktijdig gebruik of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen te worden vermeden. Sommige voorbeelden zijn, maar zijn niet beperkt tot, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglycosides (bv. gentamicine) en hooggedoseerde of meervoudige NSAID's (zie rubriek 4.4).

Effecten van doravirine, lamivudine en tenofoviridisoproxil op andere geneesmiddelen

Doravirine

Een dosis doravirine van 100 mg eenmaal daags zal waarschijnlijk geen klinisch relevant effect hebben op de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die afhankelijk zijn van transporteiwitten voor absorptie en/of eliminatie of die gemetaboliseerd worden door CYP-enzymen.

Gelijktijdige toediening van doravirine en het gevoelige CYP3A-substraat midazolam resulteerde echter in een afname van de blootstelling aan midazolam met 18 %, wat erop wijst dat doravirine mogelijk een zwakke CYP3A-inductor is. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van doravirine en geneesmiddelen die gevoelige CYP3A-substraten zijn, met bovendien een smalle therapeutische breedte (bv. tacrolimus en sirolimus).

Lamivudine

Lamivudine remt of induceert geen CYP-enzymen.

Tenofovir

Gebaseerd op de resultaten van *in vitro*-experimenten en de bekende eliminatieroute van tenofovir is de kans op CYP-gemedieerde interacties tussen tenofovir en andere geneesmiddelen laag.

Interactietabel

In tabel 1 worden de reeds vastgestelde en andere mogelijke geneesmiddeleninteracties met de afzonderlijke bestanddelen van Delstrigo vermeld, maar de tabel is niet volledig (toename is aangegeven als ↑, afname is aangegeven als ↓ en geen verandering als ↔). Voor mogelijke geneesmiddeleninteracties met tenofoviridisoproxil of lamivudine, zie rubrieken 4.4 en 5.2.

Tabel 1: Interacties tussen de afzonderlijke bestanddelen van Delstrigo en andere geneesmiddelen

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels Geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir- disoproxil
Zuurreducerende middelen		
antacidum (aluminium en magnesiumhydroxide orale suspensie) (20 ml SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 1,01 (0,92, 1,11) C _{max} 0,86 (0,74, 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94, 1,12)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
pantoprazol (40 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0,83 (0,76, 0,91) C _{max} 0,88 (0,76, 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77, 0,92)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
omeprazol	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ doravirine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Remmers van angiotensineconverterende enzymen		
lisinopril	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil Verwacht: ↔ lisinopril	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Anti-androgenen		
enzalutamide	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Antibiotica		
nafcilline	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine te worden ingenomen.
Anticonvulsiva		
carbamazepine oxcarbazepine fenobarbital fenytoïne	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels Geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil
Antidiabetica		
metformine (1000 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ metformine AUC 0,94 (0,88, 1,00) C _{max} 0,94 (0,86, 1,03)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
canagliflozine liraglutide sitagliptine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ canagliflozine ↔ liraglutide ↔ sitagliptine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Antidiarreemiddelen		
telostristat-ethyl	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient dagelijks, 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine te worden ingenomen.
Anti-jichtmiddelen en uricosurica		
lesinurad	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine te worden ingenomen.
Antimycobacteriële middelen		
Enkelvoudige dosis rifampicine (600 mg SD, doravirine 100 mg SD) Meervoudige dosis rifampicine (600 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0,91 (0,78, 1,06) C _{max} 1,40 (1,21, 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80, 1,01) ↓ doravirine AUC 0,12 (0,10, 0,15) C _{max} 0,43 (0,35, 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02, 0,04) (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
rifapentine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels Geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil
rifabutine (300 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↓ doravirine AUC 0,50 (0,45, 0,55) C _{max} 0,99 (0,85, 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28, 0,35) (Inductie van CYP3A)	Indien doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil gelijktijdig met rifabutine wordt toegediend, moet dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis van doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine worden ingenomen.
Antineoplastica		
mitotaan	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Antipsychotica		
thioridazine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine te worden ingenomen.
Azool-antimycotica		
ketoconazol (400 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↑ doravirine AUC 3,06 (2,85, 3,29) C _{max} 1,25 (1,05, 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54, 2,98) (Remming van CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
fluconazol itraconazol posaconazol voriconazol	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Calciumkanaalblokkers		
diltiazem verapamil	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Behandeling van cystische fibrose		
lumacaftor	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels Geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil
Endothelinereceptorantagonisten		
bosentan	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine te worden ingenomen.
Antivirale middelen tegen hepatitis C		
elbasvir + grazoprevir (50 mg elbasvir QD + 200 mg grazoprevir QD, doravirine 100 mg QD)	↑ doravirine AUC 1,56 (1,45, 1,68) C _{max} 1,41 (1,25, 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45, 1,79) (Remming van CYP3A) ↔ elbasvir AUC 0,96 (0,90, 1,02) C _{max} 0,96 (0,91, 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89, 1,04) ↔ grazoprevir AUC 1,07 (0,94, 1,23) C _{max} 1,22 (1,01, 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83, 0,96)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
ledipasvir + sofosbuvir (90 mg ledipasvir SD + 400 mg sofosbuvir SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 1,15 (1,07, 1,24) C _{max} 1,11 (0,97, 1,27) C ₂₄ 1,24 (1,13, 1,36) ↔ ledipasvir AUC 0,92 (0,80, 1,06) C _{max} 0,91 (0,80, 1,02) ↔ sofosbuvir AUC 1,04 (0,91, 1,18) C _{max} 0,89 (0,79, 1,00) ↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98, 1,09) C _{max} 1,03 (0,97, 1,09) Verwacht: ↑ tenofovir	Patiënten die doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil gelijktijdig met ledipasvir/sofosbuvir ontvangen, moeten op bijwerkingen van tenofovir-disoproxil gecontroleerd worden.
sofosbuvir/velpatasvir	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ doravirine ↑ tenofovir	Patiënten die doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil gelijktijdig met sofosbuvir/velpatasvir ontvangen, moeten op bijwerkingen van tenofovir-disoproxil gecontroleerd worden.
sofosbuvir	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ doravirine	Er is geen dosisaanpassing nodig.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels Geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil
daclatasvir	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ doravirine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir +/- ritonavir	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A wegens ritonavir)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
dasabuvir	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ doravirine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
glecaprevir, pibrentasvir	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↑ doravirine (Remming van CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
ribavirine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ doravirine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Kruidensupplementen		
sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Antivirale middelen tegen hiv		
tenofovirdisoproxil (300 mg QD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0,95 (0,80, 1,12) C _{max} 0,80 (0,64, 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78, 1,12)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
lamivudine + tenofovir-disoproxil (300 mg lamivudine SD + 245 mg tenofovirdisoproxil SD, doravirine 100 mg SD)	↔ doravirine AUC 0,96 (0,87, 1,06) C _{max} 0,97 (0,88, 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83, 1,06) ↔ lamivudine AUC 0,94 (0,88, 1,00) C _{max} 0,92 (0,81, 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,11 (0,97, 1,28) C _{max} 1,17 (0,96, 1,42)	Er is geen dosisaanpassing nodig.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels Geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil
Immunosuppressiva		
tacrolimus sirolimus	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ doravirine ↓ tacrolimus, sirolimus (Remming van CYP3A)	Controleer de concentraties van tacrolimus en sirolimus in het bloed aangezien de dosering van deze middelen mogelijk moet worden aangepast.
Kinaseremmers		
dabrafenib	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine te worden ingenomen.
Diversen		
sorbitol-oplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudine	Enkelvoudige dosis lamivudine orale oplossing 300 mg lamivudine AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Vermijd, indien mogelijk, chronische gelijktijdige toediening van doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil met geneesmiddelen die sorbitol of andere poly-alcoholen met osmotische werking bevatten (bv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Overweeg frequentere controle van de hiv-1 viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden.
Opioïde analgetica		
methadon (20-200 mg QD geïndividualiseerde dosis, doravirine 100 mg QD)	↓ doravirine AUC 0,74 (0,61, 0,90) C _{max} 0,76 (0,63, 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63, 1,03) ↔ R-methadon AUC 0,95 (0,90, 1,01) C _{max} 0,98 (0,93, 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88, 1,03) ↔ S-methadon AUC 0,98 (0,90, 1,06) C _{max} 0,97 (0,91, 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86, 1,10)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
buprenorfine naloxon	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ buprenorfine ↔ naloxon	Er is geen dosisaanpassing nodig.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelspiegels Geometrisch gemiddelde ratio (90 % BI)*	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil
Orale anticonceptiva		
0,03 mg ethinylestradiol/ 0,15 mg levonorgestrel SD, doravirine 100 mg QD	↔ ethinylestradiol AUC 0,98 (0,94, 1,03) C _{max} 0,83 (0,80, 0,87) ↑ levonorgestrel AUC 1,21 (1,14, 1,28) C _{max} 0,96 (0,88, 1,05)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
norgestimaat/ethinylestradiol	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ norgestimaat/ethinylestradiol	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Psychostimulantia		
modafinil	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↓ doravirine (Inductie van CYP3A)	Gelijktijdige toediening dient vermeden te worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient dagelijks, ongeveer 12 uur na de dosis doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil, een dosis van 100 mg doravirine te worden ingenomen.
Sedativa/hypnotica		
midazolam (2 mg SD, doravirine 120 mg QD)	↓ midazolam AUC 0,82 (0,70, 0,97) C _{max} 1,02 (0,81, 1,28)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Statines		
atorvastatine (20 mg SD, doravirine 100 mg QD)	↔ atorvastatine AUC 0,98 (0,90, 1,06) C _{max} 0,67 (0,52, 0,85)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
rosuvastatine simvastatine	Interactie niet onderzocht met doravirine of doravirine/lamivudine/tenofovir-disoproxil. Verwacht: ↔ rosuvastatine ↔ simvastatine	Er is geen dosisaanpassing nodig.
↑ = toename, ↓ = afname, ↔ = geen verandering BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = Single Dose (enkelvoudige dosis); QD = Once Daily (eenmaal daags); BID = Twice Daily (tweemaal daags) *AUC _{0-∞} voor enkelvoudige dosis, AUC ₀₋₂₄ voor eenmaal daags.		

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van doravirine bij zwangere vrouwen. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 3.000 resultaten van het eerste trimester) die het afzonderlijke werkzame bestanddeel lamivudine gebruiken in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen duidt niet op misvormende toxiciteit. Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1000 zwangerschapsresultaten) duidt niet op misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit bij gebruik van tenofovir-disoproxil.

Antiretroviral pregnancy registry (register voor zwangerschap bij gebruik van antiretrovirale middelen)

Om de gevolgen voor moeder en foetus te controleren bij patiënten die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan antiretrovirale middelen, is een *Antiretroviral Pregnancy Registry* opgezet. Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten in dit register in te schrijven.

De resultaten van dieronderzoek met doravirine duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

De resultaten van dieronderzoek met tenofoviridisoproxil duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit dieronderzoek met lamivudine blijkt een toename in vroegtijdige embryonale sterfte bij konijnen, maar niet bij ratten (zie rubriek 5.3). Placentale overdracht van lamivudine blijkt voor te komen bij mensen. Lamivudine kan cellulaire DNA-replicatie remmen (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Delstrigo te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of doravirine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat doravirine in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Lamivudine is geconstateerd bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van vrouwen die onder behandeling staan. Gebaseerd op meer dan 200 moeder-kindparen onder behandeling voor hiv, zijn de serumconcentraties van lamivudine bij met moedermelk gevoede zuigelingen van moeders die voor hiv behandeld worden, zeer laag (< 4 % van de maternale serumconcentraties) en nemen ze geleidelijk af tot niet vast te stellen niveaus tegen de tijd dat zuigelingen die borstvoeding krijgen 24 weken oud zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van lamivudine wanneer het wordt toegediend bij baby's die jonger dan drie maanden oud zijn.

Tenofovir wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de effecten van tenofovir op pasgeborenen/zuigelingen.

Vanwege het risico op hiv-1-overdracht en ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, dienen moeders erop gewezen te worden geen borstvoeding te geven als zij Delstrigo krijgen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Delstrigo op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van doravirine, lamivudine of tenofoviridisoproxil op de vruchtbaarheid bij blootstellingen die hoger zijn dan de blootstelling bij de mens bij de aanbevolen klinische dosis (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Delstrigo kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen ervan op de hoogte te worden gesteld dat vermoeidheid, duizeligheid en slaperigheid gemeld zijn tijdens de behandeling met Delstrigo (zie rubriek 4.8). Hier moet rekening mee worden gehouden wanneer de rijvaardigheid van de patiënt of diens vermogen om machines te bedienen beoordeeld wordt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk met doravirine samenhangen waren nausea (4 %) en hoofdpijn (3 %).

Tabel met samenvatting van bijwerkingen

De bijwerkingen met een vermoedelijk (of tenminste mogelijk) verband met de behandeling staan hieronder gerangschikt op lichaamssysteem/orgaanklasse en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gepresenteerd op volgorde van afnemende ernst. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 2: Getabelleerde samenvatting van bijwerkingen in verband met doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil

Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	neutropenie*, anemie*, trombocytopenie*
Zeer zelden	erythroblastopenie*
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zelden	pustuleuze rash
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms	hypofosfatemie, hypokaliëmie*
Zelden	hypomagnesiëmie, lactaatacidose*
Psychische stoornissen	
Vaak	abnormale dromen, insomnia ¹
Soms	nachtmerrie, depressie ² , angst ³ , prikkelbaarheid, verwarde toestand, zelfmoordgedachte
Zelden	agressie, hallucinatie, aanpassingsstoornis, veranderde stemming, somnambulisme
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	hoofdpijn, duizeligheid, somnolentie
Soms	aandachtsstoornis, geheugenverlies, paresthesie, hypertonie, slaap van slechte kwaliteit
Zeer zelden	perifere neuropathie (of paresthesie)*
Bloedvataandoeningen	
Soms	hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	hoesten*, nasale symptomen*
Zelden	dyspneu, tonsillaire hypertrofie
Maag-darmstelselaandoeningen	
Vaak	nausea, diarree, abdominale pijn ⁴ , braken, flatulentie
Soms	obstipatie, abdominaal ongemak ⁵ , abdominale distensie, dyspepsie, zachte ontlasting ⁶ , maag-darmstelselmotiliteitsaandoening ⁷ , pancreatitis*
Zelden	rectale tenesmus
Lever- en galaandoeningen	
Zelden	hepatische steatose*, hepatitis*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	alopecia*, rash ⁸
Soms	pruritus
Zelden	dermatitis allergisch, rosacea, angio-oedeem*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	spieraandoeningen*
Soms	myalgie, artralgie, rabdomyolyse* [†] , spierzwakte* [†]

Frequentie	Bijwerkingen
Zelden	skeletspierstelselpijn, osteomalacie (gemanifesteerd als botpijn en soms bijdragend aan fracturen)*, myopathie*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	verhoogde creatinine*, proximale niertubulopathie (waaronder het syndroom van Fanconi)*
Zelden	acuut nierletsel, nieraandoening, urinewegsteen, nefrolithiase, acuut nierfalen*, nierfalen*, acute tubulaire necrose*, nefritis (waaronder acuut interstitieel)*, nefrogene diabetes insipidus*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid, koorts*
Soms	asthenie, malaise
Zelden	pijn op de borst, koude rillingen, pijn, dorst
Onderzoeken	
Vaak	alanineaminotransferase verhoogd ⁹
Soms	aspartaataminotransferase verhoogd, lipase verhoogd, amylase verhoogd, hemoglobine verlaagd
Zelden	bloedcreatin kinase verhoogd

* Deze bijwerking werd niet geïdentificeerd als bijwerking van doravirine in de fase 3-klinische onderzoeken (DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD, DRIVE-SHIFT), maar staat vermeld als bijwerking in deze tabel op basis van de Samenvatting van productkenmerken van 3TC en/of TDF. De hoogste frequentie categorie in de Samenvatting van productkenmerken van 3TC en/of TDF is toegepast.

† Deze bijwerking kan voorkomen als gevolg van proximale niertubulopathie. Er wordt geen causaal verband gezien met tenofoviridisoproxil in de afwezigheid van deze aandoening.

¹ insomnie omvat: insomnie, initiële insomnie en slaapprobleem

² depressie omvat: depressie, zwaarmoedige stemming, depressieve stoornis en persisterende depressieve stoornis

³ angst omvat: angst en gegeneraliseerde angststoornis

⁴ abdominale pijn omvat: abdominale pijn en bovenbuikpijn

⁵ abdominaal ongemak omvat: abdominaal ongemak en epigastrisch ongemak

⁶ zachte ontlasting omvat: zachte ontlasting en afwijkende ontlasting

⁷ maag-darmstelsel motiliteitsaandoening omvat: maag-darmstelsel motiliteitsaandoening en frequente stoelgang

⁸ rash omvat: rash, vlekkerige rash, erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, maculopapuleuze rash, papuleuze rash en urticaria

⁹ alanineaminotransferase verhoogd omvat: alanineaminotransferase verhoogd en hepatocellulair letsel

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Doravirine

Er is geen informatie over mogelijke acute klachten en verschijnselen van een overdosering doravirine.

Lamivudine

Omdat een verwaarloosbare hoeveelheid lamivudine verwijderd werd via (een 4 uur durende) hemodialyse, continue ambulante peritoneale dialyse en automatische peritoneale dialyse, is het niet bekend of continue hemodialyse klinische voordelen bij een overdosis lamivudine zou opleveren.

Tenofoviridisoproxil

Tenofoviridisoproxil wordt op een efficiënte manier verwijderd door hemodialyse met een extractiecoëfficiënt van ongeveer 54 %. Na een enkelvoudige dosis van 245 mg tenofoviridisoproxil wordt ongeveer 10 % van de toegediende dosis tenofovir verwijderd door een 4 uur durende hemodialysesessie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, ATC-code: J05AR24

Werkingsmechanisme

Doravirine

Doravirine is een pyridinon non-nucleoside-reversetranscriptaseremmer van hiv-1 en remt hiv-1-replicatie door niet-competitieve remming van hiv-1 reversetranscriptase (RT). Doravirine remt niet de menselijke cellulaire DNA-polymerases α , β , en de mitochondriale DNA-polymerase γ .

Lamivudine

Lamivudine is een nucleosideanaloog. Intracellulair wordt lamivudine gefosforyleerd tot zijn actieve 5'-trifosfaat-metabooliet, lamivudinetrifosfaat (3TC-TP). Het belangrijkste werkingsmechanisme van 3TC-TP is remming van RT via terminatie van de DNA-keten na het opnemen van de nucleotide-analoog.

Tenofoviridisoproxil

Tenofoviridisoproxil is een acyclische nucleoside-fosfonaat di-ester-analoog van adenosinemonofosfaat. Tenofoviridisoproxil heeft initiële di-ester-hydrolyse nodig voor het omzetten naar tenofovir en volgende fosforyleringen door cellulaire enzymen om tenofoviridifosfaat te vormen. Tenofoviridifosfaat remt de activiteit van hiv-1 RT door met het natuurlijke substraat desoxyadenosine 5'-trifosfaat te concurreren en, na opname in het DNA, door terminatie van de DNA-keten. Tenofoviridifosfaat is een zwakke remmer van DNA-polymerases α , β , en mitochondriale DNA-polymerase γ bij zoogdieren.

Antivirale activiteit in celcultuur

Doravirine

Doravirine toonde een EC_{50} -waarde van $12,0 \pm 4,4$ nM tegen hiv-1 wild-type laboratoriumstammen bij tests in aanwezigheid van 100% normaal humaan serum bij gebruik van MT4-GFP reporterzellen. Doravirine toonde antivirale activiteit tegen een brede reeks primaire hiv-1-isolaten (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) met EC_{50} -waarden variërend van 1,2 nM tot 10,0 nM. Er werd geen antagonisme van de antivirale activiteit van doravirine waargenomen in combinatie met lamivudine en tenofoviridisoproxil.

Lamivudine

De antivirale activiteit van lamivudine tegen hiv-1 werd beoordeeld in een aantal cellijnen, waaronder monocyt en perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's, peripheral blood mononuclear cells), door gebruik te maken van standaard gevoeligheidstesten. EC_{50} -waarden waren tussen de 0,003 tot 15 microM (1 microM = 0,23 microgram per ml). De gemiddelde EC_{50} -waarden van lamivudine waren 60 nM (bereik: 20 tot 70 nM), 35 nM (bereik: 30 tot 40 nM), 30 nM (bereik: 20 tot 90 nM), 20 nM (bereik: 3 tot 40 nM), 30 nM (bereik: 1 tot 60 nM), 30 nM (bereik: 20 tot 70 nM), 30 nM (bereik: 3 tot 70 nM), 30 nM (bereik: 20 tot 90 nM) tegen respectievelijk hiv-1 clades A-G en groep O-virussen (n = 3 behalve n = 2 voor clade B). Ribavirine (50 microM) gebruikt bij de behandeling van chronische HCV-infectie zorgde voor een 3,5-voudige daling in de anti-hiv-1-activiteit van lamivudine in MT-4-cellen.

Tenofoviridisoproxil

De antivirale activiteit van tenofovir tegen laboratoriumisolaten en klinische isolaten van hiv-1 werd onderzocht in T-lymfoblastoïde cellijnen, primaire monocyt-/macrofaagcellen en perifere bloedlymfocyten. De EC_{50} -waarden voor tenofovir varieerden van 0,04–8,5 microM. Tenofovir

vertoonde antivirale activiteit in celcultuur tegen hiv-1-clades A, B, C, D, E, F, G en O (EC₅₀-waarden varieerden van 0,5-2,2 microM).

Resistentie

In celcultuur

Doravirine

Doravirine-resistente stammen werden geselecteerd in celcultuur afkomstig van wild-type hiv-1 van verschillende oorsprong en subtypes, alsook NNRTI-resistente hiv-1. Waargenomen opkomende aminozuursubstituties in RT zijn: V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L, en Y318F. Veelvoorkomende NNRTI-resistente mutaties (K103N, Y181C) werden niet in het *in vitro* onderzoek geselecteerd. V106A (resulterend in een x-voudige verandering van rond de 19) verscheen als een initiële substitutie in subtype B-virus, en V106A of -M in subtype A- en -C-virus. Vervolgens verschenen F227(L/C/V) of L234I naast V106-substituties (dubbele mutanten resulterend in een x-voudige verandering van > 100).

Lamivudine

Lamivudine-resistente varianten van hiv-1 zijn geselecteerd in celcultuur en in met lamivudine behandelde proefpersonen. Uit genotypische analyse bleek dat de resistentie het resultaat was van een specifieke aminozuursubstitutie in de hiv-1 RT op codon 184, de methionine veranderend in of isoleucine of valine (M184V/I).

Tenofoviridisoproxil

Hiv-1-isolaten geselecteerd door tenofovir zorgden voor een expressie van K65R-substitutie in hiv-1 RT en vertoonden een 2-4-voudige reductie in gevoeligheid voor tenofovir. Bovendien is een K70E-substitutie in hiv-1 RT geselecteerd door tenofovir en deze resulteert in een gering verminderde gevoeligheid voor abacavir, emtricitabine, lamivudine en tenofovir.

In klinische onderzoeken

Niet eerder behandelde volwassen patiënten

Doravirine

In de fase 3-onderzoeken DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD werden niet eerder behandelde patiënten (n = 747) geïncubeerd, waarbij de volgende NNRTI-substituties deel uitmaakten van de uitsluitingscriteria: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, M230I, M230L, P225H, F227C, F227L, F227V.

De volgende *de novo*-resistentie werd waargenomen in de resistentie-analyse-subset (proefpersonen met hiv-1 RNA groter dan 400 kopieën per ml bij virologisch falen of voortijdig beëindigen van het onderzoek en in bezit zijnde van resistentiegegevens).

Tabel 3: Ontwikkeling van resistentie binnen protocol-gedefinieerd-virologisch-falen-populatie + vroege-stopzetting-populatie

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR (383) + NRTI's*	DRV+r (383) + NRTI's*	DOR/TDF/3TC (364)	EFV/TDF/FTC (364)
Succesvol genotype, n	9	10	22	23
RAM DOR/controle, n	1/9 (DOR)	0/10 (DRV)	6/22 (DOR)	12/23 (EFV)
NRTI-mutatie, n	1**/9	0/10	6/22	5/23
*NRTI in DOR-groep: FTC/TDF (333) of ABC/3TC (50); NRTI in DRV+r-groep: FTC/TDF (335) of ABC/3TC (48) **De proefpersoon ontving FTC/TDF ABC = abacavir; FTC = emtricitabine; DRV = darunavir; r = ritonavir; RAM = <i>resistance associated mutation</i> (resistentie-geassocieerde mutatie)				

Opkomende doravirine-geassocieerde resistentiesubstituties in RT omvatten een of meer van het volgende: A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R, en Y318Y/F.

Lamivudine en tenofoviridisoproxil

In een samengevoegde analyse van antiretrovirale therapie (ART)-naïeve proefpersonen die doravirine, lamivudine en tenofoviridisoproxil ontvingen, werd genotypering uitgevoerd op plasma hiv-1-isolaten van alle proefpersonen met hiv-1 RNA groter dan 400 kopieën per ml bij bevestigd virologisch falen, in week 48, of op een tijdstip van vroegtijdig staken van het onderzoeksgeneesmiddel. Genotypische resistentie ontwikkelde zich bij 7 evalueerbare proefpersonen. De resistentie-geassocieerde substituties die zich voordeden waren RT M41L (n=1), K65R (n=2), en M184V/I (n=4).

Volwassen proefpersonen met virologische onderdrukking

Patiënten met virologische onderdrukking zonder therapiefalen in de anamnese (N=670) werden opgenomen in het DRIVE-SHIFT-onderzoek (zie hierna onder 'Klinische ervaring'). Gedocumenteerde afwezigheid van genotypische resistentie tegen doravirine, lamivudine en tenofovir (vóór het starten van de eerste behandeling) was een van de inclusiecriteria voor patiënten die geswitcht werden van een regime op basis van protease- of integraseremmers. Uitgesloten NNRTI-substituties waren zoals hierboven vermeld (DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD), met uitzondering van RT-substituties K103N, G190A en Y181C (geaccepteerd in DRIVE-SHIFT). Genotypische resistentiebepaling voorafgaand aan de behandeling was niet vereist voor patiënten die switchten van een regime op basis van NNRTI's.

Geen van de proefpersonen in het klinische DRIVE-SHIFT-onderzoek ontwikkelde genotypische of fenotypische resistentie tegen DOR, 3TC of TDF tijdens de eerste 48 weken (directe switch, N=447) of 24 weken (uitgestelde switch, N=209) van de behandeling met Delstrigo. Eén proefpersoon ontwikkelde een RT-M184M/I-mutatie en fenotypische resistentie tegen 3TC en FTC tijdens behandeling met hun basisregime. Bij geen van de 24 proefpersonen (11 directe switch, 13 uitgestelde switch) met NNRTI-mutaties bij aanvang (RT K103N, G190A of Y181C) werd virologisch falen geconstateerd tot en met week 48 of bij het staken van de behandeling.

Kruisresistentie

Er is geen significante kruisresistentie aangetoond tussen doravirine-resistente hiv-1-varianten en lamivudine/emtricitabine of tenofovir of tussen lamivudine- of tenofovir-resistente varianten en doravirine.

Doravirine

Doravirine is geëvalueerd bij een beperkt aantal patiënten met NNRTI-resistentie (K103N n = 7, G190A n = 1); alle patiënten werden onderdrukt tot < 40 kopieën/ml in week 48. Een breekpunt voor een afname in gevoeligheid, teweeggebracht door verschillende NNRTI-substituties, wat geassocieerd wordt met een afname in klinische werkzaamheid, is niet vastgesteld.

Hiv-1-laboratoriumstammen die de meest voorkomende NNRTI-geassocieerde mutaties K103N, Y181C, of substituties K103N/Y181C in RT hebben, vertonen een afname in gevoeligheid voor doravirine van minder dan drievoudig vergeleken met het wild-type virus bij beoordeling in aanwezigheid van 100 % normaal humaan serum. In *in vitro*-onderzoeken kon doravirine de volgende NNRTI-geassocieerde substituties onderdrukken: K103N, Y181C en G190A bij klinisch relevante concentraties.

Een panel van 96 diverse klinische isolaten die NNRTI-geassocieerde mutaties bevatten, werd beoordeeld op gevoeligheid voor doravirine in de aanwezigheid van 10 % serum van runderfoetussen. Klinische isolaten die de Y188L-substitutie of V106-substituties in combinatie met A98G, H221Y, P225H, F227C of Y318F bevatten, vertoonden een meer dan honderdvoudig verminderde gevoeligheid voor doravirine. Andere substituties leverden een x-voudige verandering van 5-10 op (G190S (5,7); K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). De klinische relevantie van een 5-10-voudige afname in gevoeligheid is onbekend.

Behandelingsgerelateerde doravirine-resistentie-geassocieerde substituties kunnen kruisresistentie tegen efavirenz, rilpivirine, nevirapine en etravirine geven. Van de 7 proefpersonen die in de centrale onderzoeken hoge resistentie tegen doravirine ontwikkelden, hadden er 6 fenotypische resistentie tegen EFV en nevirapine, 3 tegen rilpivirine en 2 hadden gedeeltelijke resistentie tegen etravirine gebaseerd op de Monogram Phenosense test.

Lamivudine

Er is kruisresistentie bij NRTI's waargenomen. De M184I/V lamivudine-resistentie-substitutie geeft resistentie tegen emtricitabine. Lamivudine-resistente hiv-1-mutanten waren ook kruisresistent tegen didanosine (ddI). Bij sommige proefpersonen die behandeld werden met zidovudine plus didanosine hebben zich isolaten ontwikkeld die resistent zijn tegen meerdere RT-remmers, waaronder lamivudine.

Tenofoviridisoproxil

Er is kruisresistentie bij NRTI's waargenomen. De K65R-substitutie bij hiv-1 RT geselecteerd door tenofovir is tevens geselecteerd bij sommige met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die met abacavir of didanosine behandeld werden. hiv-1-isolaten met de K65R-substitutie vertoonden ook gevoeligheid voor emtricitabine en lamivudine. Kruisresistentie onder deze NRTI's kan daarom voorkomen bij patiënten bij wie het virus de K65R-substitutie heeft. De K70E-substitutie klinisch geselecteerd door tenofoviridisoproxil resulteert in een verminderde gevoeligheid voor abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine en tenofovir. Hiv-1-isolaten van patiënten (n = 20) bij wie hiv-1 zorgde voor expressie van gemiddeld 3 zidovudine-geassocieerde RT-aminozuursubstituties (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F of K219Q/E/N), vertoonden een 3,1-voudige daling in de gevoeligheid voor tenofovir. Proefpersonen bij wie het virus zorgde voor expressie van een L74V RT-substitutie zonder met zidovudineresistentie-geassocieerde substituties (n = 8) hadden een verminderde respons op tenofoviridisoproxil. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor patiënten bij wie het virus zorgde voor een expressie van een Y115F-substitutie (n = 3), Q151M-substitutie (n = 2), of T69-insertie (n = 4) in hiv-1 RT. Zij vertoonden in klinische onderzoeken allemaal een verminderde respons.

Klinische ervaring

Niet eerder behandelde volwassen proefpersonen

De werkzaamheid van doravirine is gebaseerd op de analyses van gegevens gedurende 96 weken van twee gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase 3-onderzoeken, (DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD) bij ART-naïeve, met hiv-1 besmette proefpersonen (n = 1494). Raadpleeg de rubriek Resistentie voor NNRTI-substituties die onderdeel van de uitsluitingscriteria waren.

In DRIVE-FORWARD waren 766 proefpersonen gerandomiseerd en ze ontvingen ten minste 1 dosis van of 100 mg doravirine, of 800+100 mg darunavir + ritonavir eenmaal daags, elk in combinatie met emtricitabine/tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) of abacavir/lamivudine (ABC/3TC), uitgekozen door de onderzoeker. Bij aanvang was de mediane leeftijd van de proefpersonen 33 jaar (spreiding 18 tot 69 jaar), bij 86 % was het aantal CD4+ T-cellen groter dan 200 cellen per mm³, 84 % was man, 27 % was niet-blank, 4 % had een co-infectie met het hepatitis B- en/of C-virus, 10 % had aids gehad, 20 % had hiv-1 RNA die groter was dan 100.000 kopieën per ml, 13 % ontving ABC/3TC en 87 % ontving FTC/TDF; deze kenmerken waren vergelijkbaar tussen de behandelgroepen.

In DRIVE-AHEAD waren 728 proefpersonen gerandomiseerd en ze ontvingen ten minste 1 dosis van of doravirine/lamivudine/tenofoviridisoproxil 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) of efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) eenmaal daags. Bij aanvang was de mediane leeftijd van de proefpersonen 31 jaar (spreiding 18-70 jaar); 85% was man, 52% was niet-blank, 3% had een co-infectie met hepatitis B of C, 14% had aids gehad, 21% had hiv-1 RNA \geq 100.000 kopieën per ml, en bij 12% was het aantal CD4+ T-cellen $<$ 200 cellen per mm³; deze kenmerken waren vergelijkbaar tussen de behandelgroepen.

De resultaten voor week 48 en week 96 voor DRIVE-FORWARD en DRIVE-AHEAD staan in tabel 4 weergegeven. De op doravirine gebaseerde behandelingen lieten een constante werkzaamheid over de demografische factoren en de prognostische factoren bij baseline zien

Tabel 4: Werkzaamheidsrespons (< 40 kopieën/ml, Snapshot-benadering) in de belangrijkste onderzoeken

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 NRTI's (383)	DRV+ r + 2 NRTI's (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Week 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Vershil (95 %-BI)	4,2 % (-1,4 %, 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %, 9,7 %)	
Week 96*	72 % (N=379)	64 % (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Vershil (95 %-BI)	7,6 % (1,0 %, 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %, 9,6 %)	
Week 48 resultaat (< 40 kopieën/ml) per baselinefactor				
hiv-1 RNA kopieën/ml				
≤ 100.000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100.000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
Aantal CD4-cellen, cellen/μl				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
NRTI-achtergrondbehandeling				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	n.v.t.	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Viraal subtype				
B	222/254 (87 %)	219/255 (86 %)	194/222 (87 %)	199/226 (88 %)
non-B	97/110 (88 %)	84/100 (84 %)	109/122 (89 %)	91/105 (87 %)
Gemiddeld CD4-vershil met de uitgangswaarde				
Week 48	193	186	198	188
Week 96	224	207	238	223

* Bij week 96 werden bepaalde proefpersonen met ontbrekend hiv-1 RNA uitgesloten van de analyse.

Volwassen proefpersonen met virologische onderdrukking

De werkzaamheid bij het switchen van een basisregime bestaand uit twee NRTI's in combinatie met een ritonavir- of cobicistat-gebooste PI, cobicistat-geboost elvitegravir of een NNRTI naar Delstrigo werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label onderzoek (DRIVE-SHIFT) bij met hiv-1 besmette volwassenen met virologische onderdrukking. De proefpersonen moesten virologisch onderdrukt zijn (hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml) tijdens behandeling met hun basisregime gedurende ten minste 6 maanden voor opname in het onderzoek, zonder virologisch falen in de anamnese en gedocumenteerde afwezigheid van RT-substituties die resistentie geven tegen doravirine, lamivudine en tenofovir (zie rubriek 'Resistentie'). De proefpersonen werden gerandomiseerd naar ofwel een switch naar Delstrigo bij aanvang [N=447, 'directe switch'-groep (DSG)] of het blijven gebruiken van hun basisregime tot week 24, waarna ze geswitcht werden naar Delstrigo [N=223, 'uitgestelde switch'-groep (USG)]. Bij aanvang was de mediane leeftijd van de proefpersonen 43 jaar; 16 % was vrouw en 24 % was niet-blank.

Op basis van het percentage patiënten met hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml werd in het DRIVE-SHIFT-onderzoek aangetoond dat een directe switch naar Delstrigo niet inferieur was bij week 48 aan de voortzetting van het basisregime bij week 24. De behandelingsresultaten worden weergegeven in tabel 5. Vergelijkbare resultaten werden gezien bij de vergelijking in week 24 bij alle behandelingsgroepen.

Tabel 5: Werkzaamheidsrespons (Snapshot-benadering) in het DRIVE-SHIFT-onderzoek

Resultaat	Delstrigo eenmaal daags DSG Week 48 N=447	Basisregime USG Week 24 N=223
Hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml	90 %	93 %
DSG-USG, verschil (95 %-BI)*	-3,6 % (-80 %, 0,9 %)	
Aantal (%) proefpersonen met hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml per basisregime		
Ritonavir- of cobicistat-gebooste PI	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Cobicistat-geboost elvitegravir	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
NNRTI	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Aantal (%) proefpersonen met hiv-1 RNA < 40 kopieën/ml per aantal CD4+ T-cellen bij aanvang (cellen/mm³)		
< 200 cellen/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 cellen/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
Hiv-1 RNA ≥ 40 kopieën/ml[†]	3 %	4 %
Geen virologische gegevens binnen het tijdsinterval	8 %	3 %
Deelname aan onderzoek gestaakt wegens bijwerking of overlijden [‡]	3 %	0
Deelname aan onderzoek gestaakt wegens andere redenen [§]	4 %	3 %
Opgenomen in onderzoek maar data in tijdsinterval ontbreken	0	0
* Het 95 %-BI voor het verschil tussen de behandelingen werd berekend met gebruik van de stratum-aangepaste Mantel-Haenszeltoets.		
† Omvat proefpersonen die behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel of deelname aan het onderzoek staakten vóór week 48 bij DSG of vóór week 24 bij USG vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid, en proefpersonen met hiv-1 RNA ≥ 40 kopieën/ml in de periode tot week 48 bij DSG en tot week 24 bij USG.		
‡ Omvat proefpersonen die stopten met het onderzoek vanwege een bijwerking of overlijden indien dit resulteerde in een gebrek aan virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het gespecificeerde tijdsinterval.		
§ Andere redenen omvatten: geen follow-upgegevens beschikbaar, slechte therapietrouw, besluit van de arts, protocoldeviatie, staken van het onderzoek door proefpersoon.		
Basisregime = ritonavir- of cobicistat-gebooste PI (te weten atazanavir, darunavir of lopinavir), cobicistat-geboost elvitegravir of NNRTI (te weten efavirenz, nevirapine of rilpivirine), in alle gevallen toegediend met twee NRTI's.		

Stopzetting vanwege ongewenste voorvallen

In DRIVE-AHEAD werd in week 48 een lager aandeel proefpersonen die gestopt waren vanwege een ongewenst voorval waargenomen voor de Delstrigo-groep (3,0 %) dan voor de EFV/FTC/TDF-behandelgroep (6,6 %).

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Delstrigo in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten voor de behandeling van infectie met humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1), zoals vastgesteld in het pediatrie implementatieplan (PIP) bij de toegekende indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Toediening van een enkelvoudige dosis van een doravirine/lamivudine/tenofovirdisoproxil-tablet aan gezonde proefpersonen (n = 24) onder nuchtere omstandigheden gaf vergelijkbare blootstellingen aan doravirine, lamivudine en tenofovir ten opzichte van toediening van doravirine-tabletten (100 mg) plus lamivudine-tabletten (300 mg) plus tenofovirdisoproxil-tabletten (245 mg). De toediening van een enkele tablet Delstrigo met een vetrijke maaltijd aan gezonde proefpersonen resulteerde in een toename van 26 % van doravirine C₂₄, terwijl het op de AUC en de C_{max} geen groot effect had. De C_{max} van lamivudine daalde met 19 % met een vetrijke maaltijd, terwijl het op de AUC geen groot effect had. De C_{max} van tenofovir daalde met 12 % en de AUC nam toe met 27 % met een vetrijke maaltijd. Deze verschillen in farmacokinetiek zijn niet klinisch relevant.

Doravirine

De farmacokinetiek van doravirine werd onderzocht bij gezonde proefpersonen en bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen. De farmacokinetiek van doravirine bij gezonde proefpersonen en bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen is vergelijkbaar. Op dag 2 was over het algemeen een 'steady state' verwezenlijkt van een dosering eenmaal daags, met accumulatieverhoudingen van 1,2 tot 1,4 voor AUC₀₋₂₄, C_{max}, en C₂₄. De 'steady state' farmacokinetiek van doravirine na toediening van 100 mg eenmaal daags aan met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen, gebaseerd op een populatie-farmacokinetische analyse, is hieronder aangegeven.

Parameter GM (% CV)	AUC ₀₋₂₄ μM u	C _{max} μM	C ₂₄ nM
Doravirine 100 mg eenmaal daags	37,8 (29)	2,26 (19)	930 (63)

GM: geometrisch gemiddelde, % CV: Geometrische variatiecoëfficiënt

Absorptie

Na orale toediening worden 2 uur na de toediening piekplasmaconcentraties bereikt. Doravirine heeft een geschatte absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 64 % voor de 100 mg tablet.

Distributie

Gebaseerd op toediening van een IV-microdosis bedraagt het distributievolume van doravirine 60,5 l. Doravirine is ongeveer voor 76 % gebonden aan plasmaproteïnen.

Biotransformatie

Gebaseerd op *in vitro*-gegevens wordt doravirine voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A.

Eliminatie

Doravirine

Doravirine heeft een terminale halfwaardetijd (t_{1/2}) van ongeveer 15 uur. Doravirine wordt voornamelijk uitgescheiden door oxidatieve omzetting gemedieerd door CYP3A4. Uitscheiding van ongewijzigd geneesmiddel via de gal kan bijdragen aan de eliminering van doravirine, maar deze eliminatieroute is naar verwachting niet significant. Uitscheiding van ongewijzigd geneesmiddel via urine-excretie is gering.

Lamivudine

Na orale toediening wordt lamivudine snel geabsorbeerd en extensief gedistribueerd. Na orale toediening van een meervoudige dosis van 300 mg lamivudine eenmaal daags voor 7 dagen aan 60 gezonde proefpersonen, was de 'steady-state' C_{max} (C_{max,ss}) 2,04 ± 0,54 mcg per ml (gemiddelde ± SD) en de 24-uurs 'steady-state' AUC (AUC_{24,ss}) was 8,87 ± 1,83 mcg•uur per ml. De binding aan plasma-eiwitten is gering. Ongeveer 71 % van een intraveneuze dosis lamivudine wordt als

ongewijzigd geneesmiddel in de urine teruggevonden. Metabolisering van lamivudine is een ondergeschikte eliminatieroute. Bij mensen is de enige bekende metaboliet het trans-sulfoxide (ongeveer 5 % van een orale dosis na 12 uur). Bij de meeste onderzoeken met een enkelvoudige dosis bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen, of gezonde proefpersonen met een serummonsterafname gedurende 24 uur na de toediening, varieerde de waargenomen gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 5 tot 7 uur. Bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen bedroeg de totale klaring $398,5 \pm 69,1$ ml per min (gemiddelde \pm SD).

Tenofoviridisoproxil

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 245 mg tenofoviridisoproxil aan met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen in nuchtere toestand, werd de C_{max} in één uur bereikt. De C_{max} - en de AUC-waarden waren respectievelijk $0,30 \pm 0,09$ microgram per ml en $2,29 \pm 0,69$ $\mu\text{g}\cdot\text{uur}$ per ml. De orale biologische beschikbaarheid van tenofovir uit tenofoviridisoproxil bij nuchtere proefpersonen is ongeveer 25 %. Minder dan 0,7 % van tenofovir bindt *in vitro* aan menselijke plasma-eiwitten variërend van 0,01 tot 25 microgram per ml. Ongeveer 70-80 % van een intraveneuze dosis tenofovir wordt binnen 72 uur na de toediening als ongewijzigd geneesmiddel in de urine teruggevonden. Tenofovir wordt geëlimineerd door een combinatie van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie met een renale klaring bij volwassenen met een CrCl groter dan 80 ml per minuut van $243,5 \pm 33,3$ ml per minuut (gemiddelde \pm SD). Na orale toediening bedraagt de terminale halfwaardetijd van tenofovir ongeveer 12 tot 18 uur. *In vitro*-onderzoeken hebben bepaald dat noch tenofoviridisoproxil, noch tenofovir substraten zijn voor de CYP450-enzymen.

Nierfunctiestoornis

Doravirine

Uitscheiding van doravirine via de nieren is gering. In een onderzoek waarbij 8 proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis vergeleken werden met 8 proefpersonen zonder nierfunctiestoornis was de blootstelling bij een enkelvoudige dosis doravirine 31 % hoger bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis. Bij een populatie-farmacokinetische analyse, waarin proefpersonen werden opgenomen met een CrCl van tussen de 17 en 317 ml/min, had de nierfunctie geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van doravirine. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Doravirine is niet bestudeerd bij patiënten met terminaal nierfalen of bij dialysepatiënten (zie rubriek 4.2).

Lamivudine

Uit onderzoeken met lamivudine blijkt dat de plasmaconcentraties (AUC) verhoogd zijn bij patiënten met nierdisfunctie vanwege de afgenomen klaring. Gebaseerd op de gegevens over lamivudine, wordt Delstrigo niet aanbevolen voor patiënten met een CrCl van < 50 ml/min.

Tenofoviridisoproxil

Farmacokinetische parameters van tenofovir werden bepaald na toediening van een enkelvoudige dosis van 245 mg tenofoviridisoproxil aan 40 niet met hiv geïnfecteerde volwassen proefpersonen met een verschillende mate van nierfunctiestoornis gedefinieerd overeenkomstig baseline CrCl (normale nierfunctie wanneer CrCl > 80 ml/min; licht bij CrCl = 50-79 ml/min; matig bij CrCl = 30-49 ml/min en ernstig bij CrCl = 10-29 ml/min). Vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie nam de gemiddelde (% CV) blootstelling aan tenofovir toe van 2.185 (12 %) ng•h/ml bij proefpersonen met CrCl > 80 ml/min naar respectievelijk 3.064 (30%) ng•h/ml, 6.009 (42 %) ng•h/ml en 15.985 (45%) ng•h/ml bij proefpersonen met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis.

De farmacokinetiek van tenofovir bij niet-gehemo dialyseerde volwassen proefpersonen met een CrCl van < 10 ml/min en bij proefpersonen met terminaal nierfalen die behandeld werden met peritoneale of andere vormen van dialyse, is niet bestudeerd.

Leverfunctiestoornis

Doravirine

Doravirine wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. Er was geen klinisch relevant verschil in de farmacokinetiek van doravirine in een onderzoek waarin 8 proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (geclassificeerd als Child-Pugh score B, voornamelijk vanwege toegenomen scores voor encefalopathie en ascites) vergeleken werden met 8 proefpersonen zonder verminderde leverfunctie. Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Doravirine is niet bestudeerd bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score C) (zie rubriek 4.2).

Lamivudine

De farmacokinetische eigenschappen van lamivudine zijn bepaald bij proefpersonen met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. De farmacokinetische parameters werden niet gewijzigd door een afnemende leverfunctie. De veiligheid en werkzaamheid van lamivudine zijn niet vastgesteld in de aanwezigheid van een gedecompenseerde leverziekte.

Tenofoviridisoproxil

De farmacokinetiek van tenofovir na een dosis van 245 mg tenofoviridisoproxil is onderzocht bij gezonde proefpersonen met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Er werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van tenofovir waargenomen tussen proefpersonen met een verminderde leverfunctie en gezonde proefpersonen.

Ouderen

Hoewel een beperkt aantal personen van 65 jaar en ouder is geïnccludeerd (n = 36), zijn er geen klinisch relevante verschillen bij de farmacokinetiek van doravirine vastgesteld bij proefpersonen van 65 jaar of ouder vergeleken met proefpersonen jonger dan 65 jaar in een fase 1-onderzoek of in een populatie-farmacokinetische analyse. De farmacokinetiek van lamivudine en tenofovir zijn niet bestudeerd bij proefpersonen die ouder dan 65 jaar zijn. Er is geen dosisaanpassing nodig.

Geslacht

Er zijn geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen vastgesteld tussen mannen en vrouwen voor doravirine, lamivudine en tenofovir.

Ras

Doravirine

Er zijn geen klinisch relevante verschillen vastgesteld tussen rassen in de farmacokinetiek van doravirine, gebaseerd op een populatie-farmacokinetische analyse van doravirine bij gezonde en met hiv-1 geïnficeerde proefpersonen.

Lamivudine

Er zijn geen significante of klinisch relevante verschillen tussen rassen in de farmacokinetiek van lamivudine.

Tenofoviridisoproxil

Het aantal proefpersonen van groepen bepaald op grond van ras en etnische afkomst anders dan blank was onvoldoende om na toediening van tenofoviridisoproxil de mogelijke farmacokinetische verschillen tussen deze populaties naar behoren te bepalen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

Doravirine

Er zijn reproductie-onderzoeken met oraal toegediende doravirine uitgevoerd bij ratten en konijnen bij blootstellingen van ongeveer 9 keer (ratten) en 8 keer (konijnen) de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen humane dosis (RHD, recommended human dose) zonder effecten op embryonale-foetale (ratten en konijnen) of pre-/postnatale (ratten) ontwikkeling. Uit onderzoek bij drachtige ratten en konijnen is gebleken dat doravirine wordt overgedragen naar de foetus via de placenta, met foetale plasmaconcentraties tot aan 40 % (konijnen) en 52 % (ratten) van de maternale concentraties waargenomen op dag 20 van de dracht.

Doravirine werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten na orale toediening, met melkconcentraties van ongeveer 1,5 keer die van de maternale plasmaconcentraties.

Lamivudine

Lamivudine was niet teratogeen in onderzoek bij dieren, maar er waren aanwijzingen voor een toename in vroegtijdige embryonale sterfgevallen bij konijnen bij relatief lage systemische blootstellingen, vergelijkbaar met de blootstellingen die werden bereikt bij mensen. Een vergelijkbaar effect werd zelfs bij zeer hoge systemische blootstelling niet bij ratten waargenomen.

Tenofovirdisoproxil

Uit onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen bleek dat er geen effect was op de paring, vruchtbaarheid, dracht of foetale parameters. Tenofovirdisoproxil verlaagde echter de levensvatbaarheidsindex en het gewicht van jongen in een peri- en postnataal toxiciteitsonderzoek bij maternale toxische doses.

Carcinogenese

Doravirine

Bij onderzoek naar de carcinogeniteit van orale doravirine bij muizen en ratten op lange termijn wees niets op carcinogeen potentieel bij geschatte blootstellingen tot 6 keer (muizen) en 7 keer (ratten) de menselijke blootstellingen bij de RHD.

Lamivudine

Bij onderzoek naar de carcinogeniteit van lamivudine bij muizen en ratten op lange termijn wees niets op carcinogeen potentieel bij blootstellingen tot 12 keer (muizen) en 57 keer (ratten) de menselijke blootstellingen bij de RHD.

Tenofovirdisoproxil

Uit onderzoek naar de carcinogeniteit van orale tenofovirdisoproxil bij ratten en muizen kwam alleen een lage incidentie van duodenumtumoren bij een extreem hoge dosis bij muizen naar voren. Het is onwaarschijnlijk dat deze tumoren relevant zijn voor mensen.

Mutagenese

Doravirine

Doravirine was niet genotoxisch in een reeks *in vitro* en *in vivo* onderzoeken.

Lamivudine

Lamivudine was mutageen in een L5178Y muizenlymfoom-test en clastogeen in een cytogenetische test met gebruik van culturen van menselijke lymfocyten. Lamivudine was niet mutageen in een microbiële mutageniciteitstest, in een celtransformatietest *in vitro*, in een micronucleustest bij ratten, in een cytogenetische beenmergtest bij ratten, en in een test voor ongeplande DNA-synthese in rattenlever.

Tenofoviridisoproxil

Tenofoviridisoproxil was mutageen in de muizenlymfoom-test *in vitro* en negatief in een bacteriële mutageniciteitstest (Ames-test) *in vitro*. In een micronucleustest *in vivo* bij muizen was tenofoviridisoproxil negatief bij toediening aan mannelijke muizen.

Vermindering van vruchtbaarheid

Doravirine

Er waren geen effecten op de vruchtbaarheid, paringsprestatie of vroege embryonale ontwikkeling bij het toedienen van doravirine aan ratten tot aan 7 keer de blootstelling bij mensen bij de RHD.

Lamivudine

Lamivudine had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten.

Tenofoviridisoproxil

Uit onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen bleek dat er geen effect was op de paring, vruchtbaarheid, dracht of foetale parameters.

Toxiciteit bij herhaalde toediening

Doravirine

Toediening van doravirine in toxiciteitsonderzoeken bij dieren ging niet gepaard met toxiciteit.

Lamivudine

Toediening van lamivudine in toxiciteitsonderzoeken bij dieren bij hoge doses ging niet gepaard met ernstige orgaan toxiciteit. Bij de hoogste doseringen werden kleine effecten gezien op indicatoren voor de lever- en de nierfunctie samen met een incidentele afname in het levergewicht. Klinisch relevante effecten waren een reductie in het aantal rode bloedcellen en neutropenie.

Tenofoviridisoproxil

Bevindingen in toxiciteitsstudies met herhaalde dosering bij ratten, honden en apen bij een blootstelling groter dan of gelijk aan klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik omvatten veranderingen in nieren en botten en een afname in serumfosfaatconcentraties. Bottoxiciteit werd gediagnosticeerd als osteomalacie (apen) en een afname in botmineraaldichtheid (BMD) (ratten en honden). Bottoxiciteit bij jongvolwassen ratten en honden trad op bij blootstellingen ≥ 5 maal de blootstelling bij pediatrische of volwassen patiënten; bottoxiciteit trad bij juveniele, geïnfecteerde apen op bij zeer hoge blootstellingen na subcutane toediening (≥ 40 maal de blootstelling bij patiënten). De bevindingen in onderzoeken bij ratten en apen gaven aan dat er een substantie-afhankelijke afname van intestinale absorptie van fosfaat met mogelijk secundaire afname van de BMD was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Natriumcroscarmellose (E468)
Hypromelloseacetaatsuccinaat
Magnesiumstearaat (E470b)
Microkristallijne cellulose (E460)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Natriumstearyl fumarate

Filmomhulling

Carnaubawas (E903)
Hypromellose (E464)
Geel ijzeroxide (E172)
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E171)
Triacetine (E1518)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke fles en de fles goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht. Het droogmiddel niet verwijderen. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke doos bevat een hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) fles met een kindveilige sluiting van polypropyleen met silicagel als droogmiddel.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

- 1 fles met 30 filmomhulde tabletten.
- 90 filmomhulde tabletten (3 flessen van 30 filmomhulde tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1333/001
EU/1/18/1333/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

25 maart 2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>